

dd290198

-1- (WPAT)

ACCESSION NUMBER  
SECONDARY ACCESSION  
TITLE

91-303853/42  
C91-131609  
11 Beta-aryl-estra:diene-3-one  
-17-spiro-cyclohexane derivs. prodn. - from  
estra-4,9-diene- one  
spiro-1'-cyclohexane-2'-one and ethylene  
glycol, forming 5,10-epoxide, reacting with  
phenyl:magnesium halide etc.

DERWENT CLASSES  
ADDED WORDS  
PATENT ASSIGNEE  
INVENTORS  
PRIORITY  
NUMBERS  
PUBLICATION DETAILS  
APPLICATION DETAILS  
SECONDARY INT'L. CLASS.  
ABSTRACT

B01  
CYCLOHEXANONE OESTRADIENE  
(DEAK ) AKAD WISS MIKROBIOL  
PONSOLD K, WUNDERWALD M  
89.09.18 89DD-332762  
1 patent(s) 1 country(s)  
DD-290198 A 91.05.23 \* (9142)  
89DD-332762 89.09.18  
C07J-053/00 C07J-075/00  
DD-290198 A  
Prodn. of new 11beta-aryl-estradiene-17  
-spirocyclohexanones (IA) and the corresp.  
spirocyclohexanols (IB) and acylated  
spirocyclohexanols (IC) comprises reacting  
estra-4,9-dien-3-one  
-17-spiro-1'-cyclohexan-2'-one (II) with  
ethylene glycol in the presence of an acid,  
treating the resulting diketal (III) with a  
peroxy cpd., reacting the 5,10-epoxide (IV)  
obtd. with a substd. phenylmagnesium halide  
in the presence of a cuprous cpd. and  
treating the beta-aryl diketal (V) obtd. with  
an acid to give (IA), and opt.  
reducing/selectively reoxidising (IA) to (IB)  
and opt. acylating (IB) to (IC). (R =  
dimethylamino, 1-ethylenedioxy-ethyl or  
acetyl; Ac = acyl.).

USE - Cpds. (IA)-(IC) are antigestagens  
and have high binding affinity to  
progesterone receptors. (5pp Dwg.No.0/0)

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

## PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 290 198 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1

Patentgesetz der DDR

vom 27. 10. 1983

in Übereinstimmung mit den entsprechenden

Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 J 53/00

C 07 J 75/00

## DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 J / 332 762 5

(22) 18.09.89

(44) 23.05.91

(71) Akademie der Wissenschaften, Patentabteilung, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE

(72) Wunderwald, Manfred, Dr. rer. nat.; Ponsold, Kurt, Prof. Dr. rer. nat. habil., DE

(73) Akademie der Wissenschaften, Zentralinstitut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie, Beutenbergstraße 11, O - 6900 Jena, DE

(74) siehe (73)

(54) Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen und 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie deren Derivate

(55) 11 $\beta$ -arylsubstituierte Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-one und 11 $\beta$ -arylsubstituierte Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ole sowie deren 2'-Derivate; doppelte Ketalisierung; Epoxidierung; Grignardierung; saure Hydrolyse; Reduktion; Acetalisierung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -arylsubstituierten

Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen und 11 $\beta$ -arylsubstituierten

Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie deren 2'-Derivate. Diese neuen Verbindungen sind als

antigestagen wirksame Verbindungen für die pharmazeutische Forschung und Industrie von Interesse. Ihre

Herstellung erfolgt durch doppelte Ketalisierung des Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ons,

Epoxidierung der 5(10)-Doppelbindung, Grignardierung in der 11-Stellung und Entketalisierung sowie

Dehydratisierung durch Behandlung mit Säuren bzw. anschließende Reduktion der 2'-Ketogruppe sowie deren

Derivatisierung zu den Titelverbindungen.

# **Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on und 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie der 2'-Derivat auf chemisch-synthetischem Wege, gekennzeichnet dadurch, daß man
  - a) Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on mit Ethylenglykol in Gegenwart einer Säure in das 3,3-Ethylendioxy-estra-5(10),9(11)-dien-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan umwandelt,
  - b) 3,3-Ethylendioxy-estra-5(10),9(11)-dien-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan durch Behandlung mit einer Peroxyverbindung selektiv in das 3,3-Ethylendioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan überführt,
  - c) 3,3-Ethylendioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan mit einem para-substituierten Phenylmagnesiumhalogenid in Gegenwart einer Kupfer(I)-verbindung in 3,3-Ethylendioxy-5 $\alpha$ -hydroxy-estr-9-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan mit einem para-substituierten Phenylrest in 11 $\beta$ -Stellung überführt und anschließend daraus
  - d) durch Behandlung mit einer Säure in ein 11 $\beta$ -arylsubstituiertes Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on gewinnt bzw.
  - e) durch Reduktion und selektive Reoxidation dieses 11 $\beta$ -arylsubstituiertes Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on in ein 11 $\beta$ -arylsubstituiertes Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol überführt sowie
  - f) daraus mit Acylierungsmitteln 11 $\beta$ -arylsubstituiertes Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-(2'-acyloxy)-cyclohexane gewinnt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß man
  - im Verfahrensschritt a) das Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on in einem Lösungsmittel, wie Benzen oder Methylenchlorid, mit Ethylenglykol in Gegenwart eines Orthoesters, wie Orthoameisensäuretrimethylester, und einer Säure, wie Toluolsulfonsäure, bei Temperaturen zwischen 10°C und 70°C zu 3,3-Ethylendioxy-estra-5(10),9(11)-dien-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan umsetzt,
  - im Verfahrensschritt b) das 3,3-Ethylendioxy-estra-5(10),9(11)-dien-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan gelöst in einem Halogenkohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, mit der 2molaren bis 6molaren Menge an 30%igem Wasserstoffperoxyd in Gegenwart von 1 Mol bis 3 Mol Chloralhydrat und jeweils 1 Mol bis 5 Mol Natriumcarbonat und/oder Dinatriumhydrogenphosphat unter Rühren umsetzt,
  - im Verfahrensschritt c) das 3,3-Ethylendioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan in einem Ether, wie Tetrahydrofuran, mit einem para-substituierten Phenylmagnesiumhalogenid in einem Ether, wie p-Dimethylaminophenylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran, in Gegenwart katalytischer Mengen einer Kupfer(I)-verbindung, wie Kupfer(I)-chlorid, bei von -35°C auf +30°C ansteigenden Temperaturen umsetzt,
  - im Verfahrensschritt d) das 3,3-Ethylendioxy-5 $\alpha$ -hydroxy-estr-9-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan mit einem para-substituierten Phenylrest in 11 $\beta$ -Stellung mit einer wäßrigen Säure in einem organischen Lösungsmittel, wie verdünnter Salzsäure und Aceton, oder mit einer wasserhaltigen Säure, die zugleich als Lösungsmittel dient, wie z. B. einer Essigsäure-Wasser-Mischung, bei Temperaturen zwischen 20°C und 100°C behandelt bzw.
  - im Verfahrensschritt e) die Reduktion eines 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ons mit Di-iso-butylaluminiumhydrid in einem Kohlenwasserstoff oder Kohlenwasserstoffgemisch, wie Toluol oder Hexan oder deren Gemisch, bei -60°C bis +20°C vornimmt und durch nachfolgenden Zusatz eines Ketons, wie Acetons, bei -60°C bis +20°C die selektive Reoxidation der 3-Hydroxygruppe bewirkt sowie
  - im Verfahrensschritt f) die Acylierung eines 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ols mit einem Acylierungsmittel, wie Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin unter Zusatz katalytischer Mengen von 4-Dimethylaminopyridin bei Temperaturen zwischen 20°C und 70°C durchführt.

Hierzu 1 Seite mit Formelschema

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen und 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie deren 2'-Derivate auf chemisch-synthetischem Wege. Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexane mit einer Sauerstofffunktion in 2'- und einem Arylrest in 11 $\beta$ -Stellung sind als Antigestagene von Interesse.

Das Anwendungsgebiet der Erfindung liegt somit in der pharmazeutischen Forschung und Industrie.

## Charakteristik des bekannten Standes der Technik

11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen und 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie deren 2'-Derivate und die Verfahren zu ihrer Herstellung sind neu und wurden in der chemischen Literatur und in Patenten bisher nicht beschrieben.

## Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung von Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexanen mit einer Sauerstofffunktion in 2'- und einem Arylrest in 11 $\beta$ -Stellung, um sie als Antigestagene zu nutzen.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein chemisch-synthetisches Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen und 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie deren 2'-Derivate anzugeben. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe in ihrem Grundzug dadurch gelöst, daß man

- Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on mit Ethylenglykol in Gegenwart einer Säure in das 3,3-Ethylendioxy-estra-5(10),9(11)-dien-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan umwandelt,
- 3,3-Ethylendioxy-estra-5(10),9(11)-dien-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan durch Behandlung mit einer Peroxyverbindung selektiv in das 3,3-Ethylendioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan überführt,
- 3,3-Ethylendioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan mit einem para-substituierten Phenylmagnesiumhalogenid in Gegenwart einer Kupfer(II)-verbindung in ein 3,3-Ethylendioxy-5 $\alpha$ -hydroxy-estr-9-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan mit einem para-substituierten Phenylrest in 11 $\beta$ -Stellung überführt und anschließend daraus
- durch Behandlung mit einer Säure in ein 11 $\beta$ -arylsubstituiertes Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on gewinnt bzw.
- durch Reduktion und selektive Reoxidation dieses 11 $\beta$ -aryl-substituierte Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on in ein 11 $\beta$ -arylsubstituiertes Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol überführt sowie
- daraus mit Acylierungsmitteln 11 $\beta$ -arylsubstituierte Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-(2'-acyloxy)-cyclohexane gewinnt.

Im weiteren Ausbau des Verfahrens wird

im Verfahrensschritt a)

das Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on in einem Lösungsmittel, wie Benzen oder Methylenchlorid, mit Ethylenglykol in Gegenwart eines Orthoesters, wie Orthoameisensäuretrimethylester, und einer Säure, wie Toluolsulfonsäure, bei Temperaturen zwischen 10°C und 70°C zu 3,3-Ethylendioxy-estra-5(10),9(11)-dien-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan umgesetzt,

im Verfahrensschritt b)

das 3,3-Ethylendioxy-estra-5(10),9(11)-dien-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan gelöst in einem Halogenkohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, mit der 2molaren bis 6molaren Menge an 30%igem Wasserstoffperoxyd in Gegenwart von 1 Mol bis 3 Mol Chloralhydrat und jeweils 1 Mol bis 5 Mol Natriumcarbonat und/oder Dinatriumhydrogenphosphat unter Rühren umgesetzt,

im Verfahrensschritt c)

das 3,3-Ethylendioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan in einem Ether, wie Tetrahydrofuran, mit einem para-substituierten Phenylmagnesiumhalogenid in einem Ether, wie p-Dimethylaminophenylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran, in Gegenwart katalytischer Mengen einer Kupfer(II)-verbindung, wie Kupfer(II)-chlorid, bei von -35°C auf +30°C ansteigenden Temperaturen umgesetzt,

im Verfahrensschritt d)

das 3,3-Ethylendioxy-5 $\alpha$ -hydroxy-estr-9-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan mit einem para-substituierten Phenylrest in 11 $\beta$ -Stellung mit einer wäßrigen Säure in einem organischen Lösungsmittel, wie verdünnter Salzsäure und Aceton, oder mit einer wasserhaltigen Säure, die zugleich als Lösungsmittel dient, wie z. B. einer Essigsäure-Wasser-Mischung, bei Temperaturen zwischen 20°C und 100°C behandelt bzw.

im Verfahrensschritt e)

die Reduktion eines 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ons mit Diisobutylaluminiumhydrid in einem Kohlenwasserstoff oder Kohlenwasserstoffgemisch, wie Toluol oder Hexan oder deren Gemisch, bei -60°C bis +20°C vorgenommen und durch nachfolgenden Zusatz eines Ketons, wie Acetons, bei -60°C bis -20°C die selektive Reoxidation der 3-Hydroxygruppe bewirkt sowie

im Verfahrensschritt f)

die Acylierung eines 11 $\beta$ - Arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ols mit einem Acylierungsmittel, wie Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin unter Zusatz katalytischer Mengen von 4-Dimethylaminopyridin bei Temperaturen zwischen 20°C und 70°C durchgeführt.

Das Verfahren wird durch das beigefügte Formelschema veranschaulicht.

Die Vorteile der Erfindung werden gesehen in der Erschließung neuer Steroidstrukturen, die mit hohen Bindungsaffinitäten zum Progesteronrezeptor sowie guten antigestagenen Eigenschaften verbunden sind.

